

アレルギー疾患・自己免疫疾患などの発症機構と治療技術
平成 22 年度採択研究代表者

H25 年度
実績報告

竹田 潔

大阪大学・大学院医学系研究科
教授

自然免疫系を標的とした腸管免疫疾患の制御技術の開発

§ 1. 研究実施体制

(1)「研究代表者(竹田)」グループ

- ① 研究代表者:竹田 潔 (大阪大学大学院医学系研究科、教授)
- ② 研究項目
 - ・腸管特異的な炎症を抑制する新規ミエロイド細胞の機能解析
 - ・腸管特異的自然免疫細胞の活性制御機構解析
 - ・腸管特異的自然免疫細胞の生体機能解析

§ 2. 研究実施の概要

自然免疫系に焦点を当てて、腸管の代表的な免疫疾患である炎症性腸疾患の発症機構を明らかにし、その成果を基盤として、炎症性腸疾患の治療技術の開発を試みようとしている。これまで、マウス消化管粘膜で、炎症反応の誘導、抑制に関わる自然免疫細胞サブセットを同定してきた。今年度は、ヒト消化管粘膜における Th17 誘導性樹状細胞や制御性ミエロイド細胞などの自然免疫担当細胞を同定するため、ヒト大腸（大腸がんや炎症性腸疾患患者）より自然免疫系ミエロイド細胞を単離する方法を確立した。ヒト腸管ミエロイド細胞は、マウスと同じマーカーでのサブセット選別が困難であった。そこで、HLA-DR 高陽性, lineage 陰性で選別し、さらに CD14, CD11c, CD163 で染色し、4つの分画(CD14⁻ CD11c^{low}, CD14⁻ CD11c^{high}, CD163^{low} CD14⁺ CD11c⁺ および CD163^{high} CD14⁺ CD11c⁺)を得た。これら分画の遺伝子発現を DNA microarray で解析したところ、CD163^{high} CD14⁺ CD11c⁺サブセットで、マウス制御性ミエロイド細胞と同様に IL-10 誘導性遺伝子の発現が高いことが明らかになった。一方、CD163^{low} CD14⁺ CD11c⁺サブセットは、LPS 刺激により IL-6, IL-1 β , TNF- α 産生が増加した。次に、これらサブセットによる *in vitro* での T 細胞分化誘導を解析した。その結果、CD163^{low} CD14⁺ CD11c⁺サブセットが強く Th17 細胞の分化を誘導することを見出した。このサブセットは以前にマウスで同定していた Th17 細胞を誘導するマウス CD11b⁺ CX3CR1⁺ CD70⁺樹状細胞のヒトカウンターパートと考えられる。次に、このサブセットのクローン病患者における機能を解析した。クローン病患者の炎症部位および非炎症部位より単離した CD163^{low} CD14⁺ CD11c⁺サブセットは、大腸がん患者の正常部位の細胞に比べて、強く Th17 細胞の分化を誘導することが明らかになった。このように、ヒト腸管組織にも、マウス同様に Th17 細胞分化を誘導する樹状細胞が存在し、この機能がクローン病患者で亢進していることが明らかになった。

§ 3. 成果発表等

(3-1) 原著論文発表

論文詳細情報(国際)

1. Masahata, K., Umemoto, E., Kayama, H., Kotani, M., Nakamura, S., Kurakawa, T., Kikuta, J., Gotoh, K., Motooka, D., Sato, S., Higuchi, T., Baba, Y., Kurosaki, T., Kinoshita, M., Shimada, Y., Kimura, T., Okumura, R., Takeda, A., Tajima, M., Yoshie, O., Fukuzawa, M., Kiyono, H., Fagarasan, S., Iida, T., Ishii, M. and **Takeda, K.**: Generation of colonic IgA-secreting cells in the cecal patch. *Nat. Commun.* (in press)
2. Meunier, E., Dick, M., Dreier, R., Schürmann, N., Broz, D. K., Warming, S., Roose-Girma, M., Bumann, D., Kayagaki, N., **Takeda, K.**, Yamamoto, M., and *Broz, P.: Caspase-11 activation requires lysis of pathogen-containing vacuoles by IFN-induced GTPases. *Nature* (in press)
3. Ohshima, J., Lee, Y., Sasai, M., Saitoh, T., Ma, J.S., Kamiyama, N., Matsuura, Y., Pann-Ghill, S., Hayashi, M., Ebisu, S., **Takeda, K.**, Akira, S., and Yamamoto, M.: Role of the mouse and human autophagy proteins in IFN- γ -induced cell-autonomous responses against *Toxoplasma gondii*. *J. Immunol.* (in press)
4. Hyde, J. L., Gardner, C. L., Kimura, T., White, J. P., Trobath D. W., Huang, C., Szretter, K. J., Paessler, S., **Takeda, K.**, Amarasinghe, G., Klimstra, W. B. and Diamond, M. S.: A viral RNA structural element alters host recognition of non-self RNA. *Science* 343, 783-787 (2014). (DOI: 10.1126/science.1248465)
5. Yokota, K., Sato, K., Miyazaki, T., Kitaura, H., Kayama, H., Miyoshi, F., Akiyama, Y., **Takeda, K.**, and Mimura, T.: Combination of tumor necrosis factor α and interleukin 6 induces both *in vitro* and *in vivo* osteoclast-like cells with bone-resorption activity. *Arthritis Rheum.* 66, 121-129 (2014). (DOI: 10.1002/art.38218)
6. Shimada, Y., Kinoshita, M., Harada, K., Mizutani, M., Masahata, K., Kayama, H. and **Takeda, K.**: Commensal bacteria-dependent indole production enhances epithelial barrier function in the colon. *PLoS One* 8: e80604 (2013). (DOI: 10.1371/journal.pone.0080604)
7. Ogino, T., Nishimura, J., Barman, S., Kayama, H., Uematsu, S., Haraguchi, N., Uemura, M., Hata, T., Takemasa, I., Mizushima, T., Yamamoto, H., **Takeda, K.**, Doki, Y., and Mori, M.: Increased Th17-inducing activity of CD14(+) CD163(low) myeloid cells in intestinal lamina propria of patients with Crohn's disease. *Gastroenterol.* 145, 1380-1391 (2013). (DOI: 10.1053/j.gastro.2013.08.049)
8. Kimura, T., Katoh, H., Kayama, H., Saiga, H., Okuyama, M., Okamoto, T.,

Umemoto, E., Matsuura, Y., Yamamoto, M. and **Takeda, K.**: Ifit1 inhibits JEV replication through binding to 5' capped 2'-O unmethylated RNA. *J. Virol.* 87, 9997-10003 (2013). (DOI: 10.1128/JVI.00883-13)